

УДК 616.36-003.826-098
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-9-51-60

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ СТЕАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ, НЕ СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ: ТЕКУЩИЕ И БУДУЩИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.О. Каршина

Аннотация. Стеатозная болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией, поражает более 30 % взрослого населения мира. Хотя это связано с ожирением и метаболическим синдромом. Появляющиеся данные показали, что значительное число пациентов с метаболически ассоциированной стеатозной болезнью печени имеют нормальный индекс массы тела ("худые люди с метаболически ассоциированной стеатозной болезнью печени"). Исследование посвящено анализу метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени у лиц, не страдающих ожирением. В статье рассматриваются текущие данные о распространенности метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени, клинических характеристиках у худых лиц и обсуждаются факторы, которые могут способствовать развитию метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени в этой популяции, включая связи между диетическими и генетическими факторами, и этнической принадлежностью. Результаты исследования могут быть полезны для улучшения клинической практики и разработки новых стратегий по предотвращению и лечению метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени у худых или у лиц без ожирения.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени; стеатоз печени у худых; отсутствие ожирения.

АРЫК ЖЕ СЕМИЗ ЭМЕС АДАМДАРДА МЕТАБОЛИКАЛЫК БАЙЛАНЫШКАН БООР ООРУСУ: УЧУРДАГЫ ЖАНА КЕЛЕЧЕКТЕГИ КӨЙГӨЙЛӨРҮ

О.О. Каршина

Аннотация. Метаболикалык дисфункция менен байланышкан стеатоздук боор оорусу дүйнөдөгү бойго жеткен калктын 30 % дан ашыгын жабыркатат. Бул семирүү жана метаболикалык синдром менен байланыштуу болсо да, пайда болгон маалыматтар метаболизм менен байланышкан стеатоздук боор оорусу менен ооруган бейтаптардын олуттуу саны нормалдуу дене салмагынын индексине ээ экенин көрсөтүү («метаболикалык байланышкан стеатоздук боор оорусу бар арык адамдар») изилдөө семирбеген адамдарда метаболикалык ассоциацияланган боор оорусун талдоого арналган. Макалада метаболизм менен байланышкан стеатоздук боор оорусунун таралышы, арык адамдардагы клиникалык мүнөздөмөлөр жөнүндө учурдагы далилдер каралат жана бул популяцияда метаболикалык байланышкан стеатоздук боор оорусунун өнүгүшүнө салым кошо турган факторлор, анын ичинде диеталык жана генетикалык факторлор менен этностун ортосундагы байланыштар талкууланат. Изилдөөнүн натыйжалары клиникалык практиканы өркүндөтүүдө жана арык же семирбеген адамдарда метаболизмге байланыштуу стеатоздук боор оорусунун алдын алуу жана дарылоо боюнча жаңы стратегияларды иштеп чыгууда пайдалуу болушу мүмкүн.

Түйүндү сөздөр: метаболикалык байланышкан стеатоздук боор оорусу; арыктардагы боор стеатозу; семирүүнүн жоктугу.

METABOLICALLY ASSOCIATED STEATOSIS LIVER DISEASE IN LEAN OR NON-OBESE INDIVIDUALS: CURRENT AND FUTURE PROBLEMS

О.О. Karshina

Abstract. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease affects more than 30 % of the world's adult population. Although it is associated with obesity and metabolic syndrome, emerging data have shown that a significant number of patients with metabolically associated steatotic liver disease have a normal body mass index ("lean people with metabolically associated

steatotic liver disease") The study analyzes metabolic associated steatotic liver disease in non-obese individuals. The article reviews current data on the prevalence of metabolically associated steatotic liver disease, clinical characteristics in lean individuals, and discusses factors that may contribute to the development of metabolically associated steatotic liver disease in this population, including associations between dietary and genetic factors, and ethnicity. The results of this study may be useful for improving clinical practice and developing new strategies to prevent and treat metabolic associated steatotic liver disease in lean or non-obese individuals.

Keywords: metabolically associated steatous liver disease; liver steatosis in the thin; absence of obesity.

Введение. Ожирение является фактором риска развития стеатозной болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией (МАСБП) [1, 2], распространенность которой увеличивается параллельно с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [3]. Тем не менее МАСБП не всегда связана с ожирением, поскольку у многих людей с ожирением сохраняется нормальное внутрипеченочное содержание, в то время как у значительного числа людей с нормальной массой тела развивается стеатоз печени [4]. При отсутствии ожирения – основного фактора риска, диагностика МАСБП у худых людей откладывается или даже упускается из виду, что приводит к снижению эффективности или полному отсутствию необходимого лечения и диагностики данной патологии печени. В связи с этим появляющиеся новые научные данные подчеркивают возникновение МАСБП у лиц без ожирения или избыточного веса, что приводит к появлению термина «МАСБП у худых людей» [5]. Кроме того, следует отметить, что термин МАСБП более применим к худощавым людям, чем ранее предложенные критерии жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией (МАЗБП) [6]. Цель обзорной статьи – представить научные данные о МАСБП у лиц без ожирения или избыточного веса и осветить актуальность проблемы данной патологии печени, что позволит разработать эффективные стратегии профилактики и лечения у данной группы пациентов.

Определение МАСБП у людей с нормальной массой тела. Согласно данным Национального института сердца, легких, крови (NHLBI) [7], индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается как вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$), и подразделяется на четыре группы в соответствии с контрольными точками Азиатско-Тихоокеанского региона: недостаточный вес ($< 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$), нормальный вес ($18,5\text{--}22,9 \text{ кг}/\text{м}^2$), избыточный вес ($23\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$) и страдающие

ожирением ($\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) [8]. Для сравнения ИМТ также был разделен на четыре группы в соответствии с общепринятой классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): человек с недостаточной массой тела ($< 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$), нормальной массой тела ($18,5\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$), избыточной массой тела ($25\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$) и ожирением ($\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) [7].

Экспертами ВОЗ в 2004 г. была предложена дополнительная градация ИМТ для азиатской популяции. Это было обосновано тем, что азиаты имеют более высокий процент жира в организме, чем европейская популяция того же возраста, пола и ИМТ, а также их особенностями генотипа и склонностью к большему риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) уже при ИМТ $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ [9]. Хотя ИМТ является удобным инструментом, он имеет ограничения, поскольку не дает представления о распределении жира и метаболическом статусе, которые являются важнейшими предикторами клинических исходов [10]. Помимо ИМТ, в различных исследованиях изучается распределение жира в организме с помощью альтернативных методов, таких как окружность талии (ОТ) и соотношение талии/бедер [11]. Центральное ожирение у азиатской популяции диагностируется при $\text{ОТ} \geq 90,0 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 80,0 \text{ см}$ – для женщин. Эти показатели обеспечивают более точное отражение состояния висцеральной жировой ткани, а окружность талии включена в качестве критерия МАСБП.

Более того, такие методы, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, могут помочь в количественном определении подкожной и висцеральной жировой ткани, хотя их первичное применение остается в сфере исследований.

По данным Duseja A. et al., для определения МАСБП у худых должны использоваться значения ИМТ $< 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ в западных популяциях и $< 23 \text{ кг}/\text{м}^2$ – у азиатских популяций,

а избыточный ИМТ – при значениях $< 30 \text{ кг/м}^2$ в западных популяциях и $< 25 \text{ кг/м}^2$ – у азиатов) [10]. Это связано с тем, что по данным You K. et al., в азиатских странах результаты исследований указывают на тот факт, что осложнения, связанные с ожирением, не обязательно положительно коррелируют с накоплением жира [12], где используется термин фенотип «метаболического ожирения» (МО), который может быть диагностирован в 10–25 % от общего числа лиц с выявленным ожирением [13]. По мнению Mohan V. и Rao G., такие пациенты на фоне нормального веса имеют центральное ожирение, высокий индекс талия/бедро, гиперинсулинемию, инсулинорезистентность (ИР), а также атерогенную дислипидемию [14].

Многие исследования показывают, что среди популяции азиатов лица с риском метаболических нарушений имеют более низкие уровни ИМТ и ОТ [15, 16]. Vilarinho S. et al. предложили систему классификации пациентов с МАСБП у худых, различая два фенотипа на основе эпидемиологических характеристик, естественного анамнеза и прогноза. К типу 1 относятся лица с висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину. В то время как к типу 2 относятся лица со стеатозом печени, возникающим в результате моногенных заболеваний, это требует тонкого понимания патофизиологии [17]. Snehalatha S. et al. отмечают, что в Индии уровень ИМТ более $23,0 \text{ кг/м}^2$ связан с СД2 [18]. В то время как по данным Nguyen T. et al. в китайской популяции ИМТ $22,5\text{--}24,0 \text{ кг/м}^2$ коррелировал с артериальной гипертензией (АГ) [19], такая же связь была обнаружена Tuan N. et al. при более низком ИМТ в Индонезии (от $21,5\text{--}22,5 \text{ кг/м}^2$) и во Вьетнаме (от $20,5$ до $21,0 \text{ кг/м}^2$) [20].

Распространенность МАСБП у лиц без ожирения или избыточного веса. По оценкам Young S. et al., во всем мире около 10–15 % случаев МАСБП приходится на людей с нормальной массой тела и классифицируется либо как худые, либо без ожирения [21]. По мнению Eslam M. и George J., МАСБП у худых людей чаще встречается у азиатов, чем у представителей других этнических групп [22]. По данным Duseja A. et al., доля МАСБП у худых людей

самая низкая среди африканцев [10]. Исследование, проведенное Younossi Z. et al., показало, что распространенность МАСБП у худых варьирует в разных этнических группах, достигая 5–45 % у азиатов до 5–20 % – у европейцев [23].

По данным Eslam M. и George J., среди 6905 китайцев с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у 27 % был диагностирован стеатоз печени, хотя в другом исследовании НАЖБП/МАСБП был диагностирован у 18 % из 2000 жителей Китая с ИМТ $< 24 \text{ кг/м}^2$ [22]. Эпидемиологические исследования описывают МАСБП у худых, которая чаще встречается у мужчин пожилого возраста с большей окружностью талии, чем у худых пациентов без стеатоза печени, но с меньшей степенью метаболических нарушений по сравнению с МАСБП с избыточным весом/ожирением [24]. Conjeevaram Selvakumar P. et al. отмечают, что даже у 8 % худощавых подростков также может быть стеатоз печени, хотя этот показатель остается значительно ниже распространенности среди подростков с избыточным весом и ожирением [25]. По данным Lu F. et al., распространенность МАСБП у худых демонстрировала тенденцию к росту в период с 1988 по 2017 г. У лиц азиатского происхождения с нормальной массой тела распространенность МАСБП была самая высокая (4,8 %, 95% ДИ: 4,0–5,6 %), особенно у лиц среднего возраста (45–59 лет) (4,4 %, 95% ДИ: 3,2–5,5) [26]. Тем не менее доступные данные о МАСБП у худых людей весьма разнообразны, в основном из-за различий в распределении жира среди разных групп населения и различий в определении понятия “худой”.

Информация о распространенности МАСБП у лиц пожилого возраста с нормальной массой тела без ожирения остается относительно ограниченной. Несмотря на то, что МАСБП обычно связывают с ожирением, некоторые исследования показывают, что она может также развиваться у людей с нормальным весом из-за других факторов, таких как СД2, АГ, гиперлипидемия и ИР. И в результате воздействия других факторов, таких как низкая физическая активность, неправильное питание, стресс и наследственность могут также играть роль в развитии метаболического синдрома у лиц пожилого возраста с нормальной массой тела. Пожилые люди

более подвержены развитию МАСБП из-за изменений в обмене веществ, возрастных изменений в организме и сопутствующих заболеваний. Важно понимать, что МАСБП может привести к серьезным осложнениям, таким как цирроз печени и рак печени, поэтому раннее выявление и управление этим расстройством крайне важно.

Роттердамское исследование показало, что распространенность НАЖБП/МАСБП составила 39,6; 32,1 и 21,1 % в возрасте 75–79, 80–84 и старше 85 лет, соответственно. Важно отметить, что в этом исследовании значительную долю пожилых пациентов со стеатозом печени составляли пациенты без ожирения (24,9 %). Также это исследование продемонстрировало, что независимыми предикторами стеатоза печени у пожилых людей были окружность талии > 88 см у женщин и > 102 см – у мужчин; уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/сут; наличие СД2, АГ и триглицеридов ≥ 150 мг/дл; или текущее лечение гиполипидемическими препаратами [27].

Другое ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, отразило данные, в которых отмечено, что у пожилых пациентов значительно больше факторов риска (артериальная гипертензия, ожирение, СД, гиперлипидемия) и была более высокая распространенность у женщин, у пациентов с артериальной гипертензией и пациентов с более низким ИМТ, чем в более молодой группе [28]. Хотя большинство пожилых пациентов с МАСБП имеют метаболические факторы риска, у них более низкие ИМТ и уровни АЛТ, чем у более молодых пациентов. Считается, что это может заставить врачей не обращать внимания на наличие МАСБП у пожилых людей. Для более точной информации о распространенности МАСБП среди пожилых лиц с нормальной массой тела (без ожирения) требуются дополнительные исследования и клинические наблюдения. Раннее выявление и лечение факторов риска, таких как метаболический синдром, могут помочь предотвратить развитие МАСБП и связанных с ней осложнений.

Возможные причины стеатоза печени у людей с нормальной массой тела. Недавние эпидемиологические и клинические исследования выявили ряд факторов, которые могут

способствовать развитию стеатоза печени при отсутствии избыточного ожирения. Основные группы этих факторов включают факторы окружающей среды, роль которых в составе рациона питания изучена лучше всего, генетическую предрасположенность, эндокринную дисфункцию и нарушение обмена веществ. Известно, что некоторые из этих факторов взаимодействуют друг с другом, модулируя риск МАСБП, часто при нарастающем висцеральном ожирении, независимо от ИМТ, что предполагает общий метаболический путь, лежащий в основе развития МАСБП у всех лиц, независимо от состава тела. В этой части мы подробнее остановимся на факторах окружающей среды.

Факторы окружающей среды. Чрезмерное потребление сахарозы, рафинированных углеводов, насыщенных жиров и животного белка – это давно известные факторы, которые приводят к развитию многих заболеваний. Особенно это касается нарушения обмена веществ и развития МАСБП, которая стала одной из самых распространенных проблем современного общества [29, 30]. Сахароза, или простой сахар, является быстрым и доступным источником энергии для нашего организма. Однако ее чрезмерное употребление может привести к повышению уровня сахара в крови, что способствует накоплению жира и развитию инсулинорезистентности. Особенно регулярное употребление сладких напитков тесно коррелируют с НАЖБП/МАСБП у взрослых [29, 31]. У взрослых при регулярном употреблении безалкогольных сладких напитков позволяет прогнозировать МАСБП/НАЖБП даже после корректировки состава рациона питания и уровня физической активности [32]. Потребление сладкой газировки у пациентов с МАСБП/НАЖБП без факторов риска метаболического синдрома было в три раза выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, и было достоверно связано с наличием стеатоза печени [33].

Фруктоза – это моносахарид, который вместе с глюкозой образует сахарозу (столовый сахар). Один из наиболее распространенных в природе видов сахара встречается как в индивидуальном состоянии, так и в составе дисахаридов (сахарозы) и полисахаридов (инулина). Широко

применяется в пищевой промышленности как подсластитель. Выполняет важные биохимические функции в организме человека. Регулярное использование фруктозы с пищей вызывает липогенез *de novo* в печени и эндоплазматический стресс, ухудшает окисление жирных кислот, истощает полезные виды микробов в кишечнике [34] и способствует воспалительному процессу в печени за счет выработки мочевой кислоты и эндотоксинов кишечного происхождения. Из-за совокупности этих метаболических эффектов фруктоза, содержащаяся в пище, может косвенно способствовать развитию печеночной инсулинорезистентности, что является важным фактором развития стеатоза печени [35]. Взаимосвязь между фруктозой, содержащейся в пище, и МАСБП является областью активного исследования [36, 37]. Например, у взрослых с МАСБП ежедневное потребление фруктозы было связано с более высокой стадией фиброза [38]. В настоящее время нет четких диетических рекомендаций при МАСБП у худых людей. Однако при сравнении диет с ограниченным содержанием жиров и углеводов у взрослых с ожирением и МАСБП, только ограничение потребления углеводов приводило к значительному снижению количества жира в печени [39].

Интересно, что в группе с ограниченным потреблением углеводов также наблюдалось значительно большее снижение инсулинорезистентности, массы брюшного жира и жировой массы тела по сравнению с группой с ограниченным потреблением жира [39]. Восемь недель ограничения потребления сахара у мужчин с МАСБП привели к значительному снижению жировой фракции печени, средней массы тела и средних уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и общего холестерина. Снижение содержания жира в печени не зависело от изменений веса или показателей ожирения [40]. В соответствии с этими результатами текущие рекомендации EASL теперь рекомендуют лицам с МАСБП у худых средиземноморскую диету с отказом от обработанных пищевых продуктов и добавлением фруктозы [41].

Генетическая предрасположенность к МАСБП у худых людей. Хотя избыточный вес

и ожирение являются основными факторами риска для МАСБП, некоторые генетические варианты могут также влиять на склонность к накоплению жира в печени и развитию этого заболевания. У худых лиц генетические факторы могут определять патологические изменения в обмене жиров и их накоплении в печени даже при отсутствии избыточного веса. Это может приводить к развитию МАСБП и его осложнений даже у тех, кто обладает хорошей физической формой. Исследования показывают, что некоторые гены могут влиять на синтез и метаболизм жиров, что может приводить к их избыточному накоплению в печени. Это подчеркивает важность генетического аспекта при рассмотрении проблемы МАСБП и ее возможного развития у людей с различными телосложениями.

Многие гены были связаны с риском развития МАСБП. Достаточно много исследований продемонстрировало, что большинство генов, ассоциированных с МАСБП, вносят вклад, по крайней мере, в часть липидного обмена или гомеостаза железа. У людей с нормальной массой тела эти гены включают пататин-подобную фосфолипазу, содержащую домен 3 (*PNPLA3*), человеческий ген трансмембранного 6 суперсемейства 2, который кодирует одноименный белок (*TM6SF2*), регуляторный белок глюкокиназы (*GCKR*), регулятор гомеостаза железа человека (*HFE*), а также жировую массу и ассоциированную с ожирением альфа-кетоглутаратзависимую диоксигеназу (*FTO*) [42–45]. *PNPLA3* и *TM6SF2* на сегодняшний день являются наиболее широко изученными генами, ассоциированными с МАСБП у худощавых людей. Однако точные механизмы еще предстоит полностью выяснить, и в некоторых случаях они привели к противоречивым результатам.

Генетическая предрасположенность к МАСБП может быть значительным фактором риска у худых пациентов, и поэтому важно учитывать этот аспект при диагностике, профилактике и лечении данного заболевания. В заключение, более четкое понимание молекулярных подгрупп НАЖБП позволит пролить свет на то, какие аспекты возникновения и прогрессирования жировой болезни печени являются общими, а какие различаются, что, в конечном итоге, улучшит

наши знания и окажет помощь всем пациентам по спектру стеатоза печени.

Метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени: роль массы тела, висцерального жира и факторов риска метаболического синдрома. Хотя метаболический синдром (МС) обычно развивается в результате ожирения, у 10–30 % людей этого не наблюдается [46]. У людей со «здоровым метаболизмом» избыточное содержание жира в области живота не связано ни с АГ, ни СД 2-го типа, ни с нарушением липидного обмена. Кроме того, у подобных индивидов часто не превышает норму содержание жира в печени [47]. У людей с нормальным ИМТ также возможно проявление одного или нескольких признаков МС [48]. Подобное состояние почти 20 лет назад получило название «метаболическое ожирение с нормальным весом» (MONW), и у таких пациентов часто наблюдается системная резистентность к инсулину, и они предрасположены к СД 2-го типа, гипертриглицеридемии и развитию преждевременной ишемической болезни сердца.

С тех пор становится все более очевидным, что такие люди с метаболическим ожирением и нормальным весом (MONW) очень распространены в общей популяции и что они, вероятно, представляют собой одну из групп людей с синдромом инсулинорезистентности [49]. В контексте хорошо известной связи между МАСБП и инсулинорезистентностью, МАСБП может рассматриваться как «печеночный» фенотип MONW. Люди с нормальной массой тела, страдающие от МАСБП, обладают «более благоприятным» метаболическим риском по сравнению с пациентами, у которых имеется избыточная масса тела или ожирение. И по данным многочисленных исследований, хотя у худых людей с МАСБП ИМТ остается ниже порога избыточного веса, у этой группы людей наблюдаются более высокие показатели ИМТ и ОТ, чем у людей с нормальной массой тела без МАСБП [50, 51]. В то же время уровень висцерального жира у худых с МАСБП выше, чем у худых без МАСБП, но все же ниже, чем у людей с высоким ИМТ и МАСБП [11, 50]. Не наблюдается значительной разницы в уровнях общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

между группами с высоким ИМТ и МАСБП, худыми с МАСБП и худыми без МАСБП. Однако уровень триглицеридов (ТГ) оказываются самым высоким показателем, а липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – самым низким показателем соответственно у людей с высоким ИМТ и МАСБП. Разница в уровнях ОХ и ЛПНП между всеми группами все еще была неубедительной [50, 51]. Эти данные указывают на то, что висцеральное ожирение, должно оцениваться не только по увеличению ИМТ и ОТ, но и должна проводиться качественная оценка. Оценка количества висцерального жира может играть роль в развитии МАСБП у худых людей, а также оказывать влияние на нарушения липидного обмена, проявляющиеся в повышении ТГ и снижении ЛПВП.

Вышеуказанные данные показывают, что измерение только ИМТ не позволяет определить распределение жира и степень ожирения в области живота, что играет ключевую роль в развитии МС [52]. ОТ также не считается надежным критерием для оценки риска развития МС, так как не может разграничить подкожный и висцеральный жир. Метаболические факторы, связанные с неалкогольным стеатогепатитом (НАЖБП) у людей с низким весом, согласно различным исследованиям, включают в себя ряд характеристик, таких как возраст, мужской пол, ОТ, толщина кожной складки, ИМТ более 23 кг/м², повышенное содержание жира по данным биоимпедансометрии, АГ, ИР, натощак гипергликемия, СД2, повышенный уровень холестерина в крови, высокие уровни триглицеридов, мочевой кислоты и ферритина, повышенную активность аланинаминотрансферазы, а также низкий уровень холестерина ЛПВП [53, 54]. Как можно видеть из перечисленных факторов, основные рисковые моменты для развития НАЖБП у худых людей схожи с таковыми у пациентов с ожирением. Однако исследователи, включая Kwon Y. et al., отмечают, что у людей с низким весом существует более сильная связь с компонентами метаболического синдрома по сравнению с пациентами с ожирением. В частности, это касается АГ, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии (у обоих полов) и низкого уровня ХС-ЛПВП (у женщин) [55].

Независимо от других факторов МАСБП у людей с низким весом прочно коррелирует с инсулинорезистентностью. Нарушение регуляции глюкозы или ИР, определяемые уровнем глюкозы в крови натощак, гемоглобина А1с (HbA1c) или инсулина в состоянии покоя, также являются ключевыми факторами в метаболических нарушениях [56]. Стоит отметить, что гипергликемия натощак (преддиабет) и индекса НОМА-IR (оценка модели гомеостаза резистентности к инсулину) наиболее выражены у людей с избыточным весом и МАСБП, затем следуют худые с МАСБП и худые без МАСБП. Уровни инсулина в покое и HbA1c различаются, но не показывают убедительной разницы между худыми и не худыми людьми с МАСБП или без него [50, 51]. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения изменений уровней инсулина в покое и HbA1c у худых людей с МАСБП по сравнению с другими группами, особенно худыми без МАСБП. Эти данные подтверждают важность инсулинорезистентности в развитии МАСБП у худых людей.

По данным Wong V.W. et al., важными независимыми факторами риска развития МАСБП у людей с низким весом являются увеличение ОТ и уровня триглицеридов в крови, причем оба показателя могут быть ниже, чем в случае метаболического синдрома [57]. АГ, дислипидемия, их сочетание, а также СД2 и метаболический синдром считаются явными признаками метаболической дисрегуляции [58, 59], что было особенно актуально во время пандемии новой коронавирусной инфекции – COVID-19 [60]. Неудивительно, что количество людей, страдающих от заболеваний с признаками метаболической дисрегуляции, наиболее высоко среди нехудых людей с МАСБП, за которыми следуют худые с МАСБП и худые без МАСБП [50, 51].

Согласно обновленным рекомендациям по диагностике и лечению МАСБП у людей с нормальной массой тела, пациенты, у которых диагностирован СД2, должны быть дополнительно обследованы на наличие стеатоза печени [61]. Уровень мочевой кислоты, связанный с сердечно-сосудистым риском, также показывает аналогичные тенденции, в то время как статус хронической болезни почек и соответствующий

уровень креатинина не были изучены в предыдущих исследованиях [62]. В целом, характеристики метаболических профилей у худощавых людей с МАСБП различаются между худыми без МАСБП и людей с избыточной массой тела и МАСБП.

Заключение. МАСБП – это сложное заболевание, включающее эпигенетические, генетические и метаболические факторы в свой патогенез. Результаты различаются в разных популяциях, по полу и возрасту. Существуют ограниченные данные о рекомендациях по клинической практике для худых пациентов. Будущие исследования с использованием этой новой номенклатуры могут способствовать стандартизации и обобщению результатов среди худых пациентов со стеатозом печени. Худые пациенты с МАСБП имеют общие метаболические особенности инсулинорезистентности и дислипидемии, сходные с пациентами с ожирением при МАСБП. Генетическая предрасположенность, диетические факторы и факторы окружающей среды могут играть роль в патогенезе МАСБП у худых. В настоящее время нет официальных рекомендаций по лечению тощей МАСБП у взрослых или детей, однако изменения образа жизни, направленные на улучшение общей физической формы, вероятно, окажут благоприятное воздействие. Дифференциация и глубокое понимание факторов, способствующих развитию МАСБП у худых людей, играют важную роль в предупреждении и эффективном управлении данной патологией у данной группы населения. Дальнейшие исследования позволят расширить наши знания и разработать эффективные стратегии для борьбы с МАСБП у лиц с нормальным или низким индексом массы тела.

Поступила: 20.06.24; рецензирована: 04.07.24;
принята: 05.07.24.

Литература

1. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzliff V. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature // *Hepatology*. 2023; 78 (6):1966–1986. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520.
2. Solomon A., Negrea M.O., Cipăian C.R. et al. Interactions between Metabolic Syndrome,

- MASLD, and Arterial Stiffening: A Single-Center Cross-Sectional Study // *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (19): 2696. Published 2023 Oct 9. DOI:10.3390/healthcare11192696.
3. Fan R., Wang J., Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: a dose-response analysis // *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 15273.
 4. Yilmaz Y., Younossi Z.M. Obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease // *Clin Liver Dis*. 2014; 18 (1): 19–31.
 5. Wang A.Y., Dhaliwal J., Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease // *Clin Nutr*. 2019; 38 (3): 975–981. DOI:10.1016/j.clnu.2018.08.008.
 6. De A. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with NAFLD // *J Hepatol*. 2024; 80 (2): e61–e62. DOI:10.1016/j.jhep.2023.07.031.
 7. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults // *Arch Intern Med*. 1998; 158 (17): 1855–1867. DOI:10.1001/archinte.158.17.1855.
 8. Pan W.H., Yeh W.T. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommendations // *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17 (3): 370–374.
 9. Barba C., Cavalli-Sforza T., Cutter J., Darton-Hill I. Appropriate body-mass index for Asian populations and its between body mass index and hypertension is different between East and Southeast Asians // *Am J Clin Nutr*. 2009. Vol. 89. P. 1905–1912.
 10. Duseja A., De A., Wong V. Special Population: Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clin Liver Dis*. 2023; 27 (2): 451–469. DOI:10.1016/j.cld.2023.01.011.
 11. Ross R., Neeland I.J., Yamashita S. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity // *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16 (3): 177–189. DOI:10.1038/s41574-019-0310-7.
 12. Yoo K.H., Lee J.H., Kim J.W. et al. Epidemic obesity and Type 2 diabetes in Asia // *Lancet*. 2006; 368: 1681–168.
 13. Roberson L.L., Aneni E.C., Maziak W. et al. Beyond BMI: The “Metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review // *BMC Public Health*. 2014; 14:14.
 14. Mohan V., Rao G.H.R. Type 2 Diabetes in South Asians. 1st ed. New Delhi: South Asian Society on Atherosclerosis and Thrombosis; 2007:400.
 15. Chiu M., Austin P.C., Manuel D.G. et al. Deriving ethnic specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk // *Diabetes Care*. 2011; 34: 1741–8.
 16. Weng X., Liu Y., Ma J. et al. Use of body mass index to identify obesity-related metabolic disorders in the Chinese population // *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 931–7.
 17. Vilarinho S., Ajmera V., Zheng M., Loomba R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD // *Hepatology*. 2021; 74 (4): 2241–2250. DOI:10.1002/hep.320470.
 18. Snehalatha C., Viswanathan V., Ramachandran A. Cutoff values for normal anthropometric variables in Asian Indian adults // *Diabetes Care*. 2003; 26: 1380–4.
 19. Nguyen T.T., Adair L.S., He K., Popkin B.M. Optimal Cut off Values for Overweight: Using Body Mass Index to Predict Incidence of Hypertension in 18- to 65-Year-Old Chinese Adults // *Journal Nutr*. 2008; 138: 1377–82.
 20. Tuan N.T., Adair L.S., Suchindran C.M. et al. The association between body mass index and hypertension is different between East and Southeast Asians // *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1905–12.
 21. Young S., Tariq R., Provenza J. et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis // *Hepatol. Commun*. 2020; 4: 953–972. DOI: 10.1002/hep4.1519.
 22. Eslam M.C.F., George J. NAFLD in Lean Asians // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021. 16 (6): 240–3. DOI: 10.1002/cld.930.
 23. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. 15 (1): 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
 24. Sookoian S., Pirola C.J. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients // *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46:85–95.
 25. Conjeevaram Selvakumar P.K., Kabbany M.N., Lopez R. et al. Prevalence of Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adolescents in the United States // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 75–79.
 26. Lu. F.B, Zheng K.I., Rios R.S. et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // *J Gast-*

- roenterol Hepatol. 2020; 35 (12): 2041–2050. DOI:10.1111/jgh.15156).
27. Koehler E.M., Schouten J.N.L., Hansen B.E. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study // *J Hepatol.* 2012; 57 (6): 1305–1311. DOI:10.1016/j.jhep.2012.07.028.
 28. Noureddin M., Yates K.P., Vaughn I.A. et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients // *Hepatology.* 2013; 58 (5): 1644–1654. DOI:10.1002/hep.26465.
 29. Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R. et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study // *J Hepatol.* 2007; 47 (5): 711–717.
 30. Parry S.A., Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism // *J Investig Med.* 2017; 65 (8): 1102–1115.
 31. DiStefano J.K. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis // *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77 (11): 2079–2090.
 32. Assy N., Nasser G., Kamayse I. et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors // *Can J Gastroenterol.* 2008; 22 (10): 811–816.
 33. Abid A., Taha O., Nseir W. Farah R. et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome // *J Hepatol.* 2009; 51 (5): 918–924.
 34. Jones R.B., Alderete T.L., Kim J.S. et al. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome // *Gut Microbes.* 2019; 10 (6): 712–719.
 35. Softic S., Stanhope K.L., Boucher J. et al. Fructose and hepatic insulin resistance // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020; 57 (5): 308–322.
 36. Alwahsh S., Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Arch Toxicol.* 2017; 91 (4): 1545–1563.
 37. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S. et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2018; 68 (5): 1063–1075.
 38. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C. et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2010; 51 (6): 1961–1971.
 39. Goss A.M., Dowla S., Pendergrass M. et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial // *Pediatr Obes.* 2020; 15 (7): e12630.
 40. Schwimmer J.B., Ugalde-Nicalo P., Welsh J.A. et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2019; 321 (3): 256–65.
 41. Eslam M., Sarin S.K., Wong V.W.S. et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease // *Hepatol Int.* 14, 889–919 (2020). URL: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10094-2>.
 42. Chen F., Esmaili S., Rogers G.B. et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation // *Hepatology.* 2020; 71: 1213–1227. DOI: 10.1002/hep.30908.
 43. Feldman A., Eder S.K., Felder T.K. et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects with Non-alcoholic Fatty Liver // *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112: 102–110. DOI: 10.1038/ajg.2016.318.
 44. Leung J.C., Loong T.C., Wei J.L. et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients // *Hepatology.* 2017; 65: 54–64. DOI: 10.1002/hep.28697.
 45. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R. et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15: 1604–1611.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.045.
 46. Bluher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals // *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21: 38–43. URL: <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283346ccc>.
 47. Messier V., Karelis A.D., Robillard M.E. et al. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes // *Metabolism* 2010; 59: 2024. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.06.020>.
 48. Kim D., Chung G.E., Kwak M.S. et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 132–138 e4. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.024>.
 49. Ruderman N., Chisholm D., Pi-Sunyer X. et al. The metabolically obese, normal-weight individual revisited // *Diabetes* 1998; 47: 699–713. URL: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.5.699>.
 50. Zhang X., He Z., Si Q. et al. The Association of Sarcopenia and Visceral Obesity with Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in

- Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J Diabetes Res.* 2022 Nov 4; 2022:2229139. DOI: 10.1155/2022/2229139.
51. *Kawanaka M., Nishino K., Kawada M. et al.* Lean nonalcoholic fatty liver disease: Age-dependent differences in pathology, prognosis, and liver-related events // *Hepatol Res.* 2023 Sep; 53 (9): 829-843. DOI: 10.1111/hepr.13911.
 52. *Finelli C., Tarantino G.* Is visceral fat reduction necessary to favour metabolic changes in the liver? // *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21: 205–208. URL: <https://doi.org/10.4161/adip.21756>.
 53. *Sinn D.H., Gwak G.Y., Park H.N. et al.* Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults // *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 561–567. URL: <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.400>.
 54. *Kim D., Kim W.R.* Nonobese fatty liver disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15 (4): 474–485. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.028>.
 55. *Kwon Y.M., Oh S.W., Hwang S.S. et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults // *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1852–1858. URL: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.314>.
 56. *Freeman A.M., Acevedo L.A., Pennings N.* Insulin Resistance. 2023 Aug 17 // In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan. PMID: 29939616.
 57. *Wong V.W., Wong G.L., Yeung D.K. et al.* Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy // *J Hepatol.* 2015; 62: 182–189. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.041>.
 58. *Каршина О.О.* Корреляция метаболически ассоциированной жировой болезни печени с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / О.О. Каршина, Э.А. Абдилазизова // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2023. Т. 23. № 9. С. 44–50.
 59. *Сабиров И.С.* Дислипидемическая гипертензия: возможности комбинации статинов и эзетимиба (обзор литературы) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2020. Т. 20. № 5. С. 59–69.
 60. *Сабиров И.С.* Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция (COVID-19): в фокусе печень / И.С. Сабиров // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2020. Т. 20. № 9. С. 75–82.
 61. *Long M.T., Noureddin M., Lim J.K.* AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review // *Gastroenterology.* 2022 Sep; 163 (3): 764–774.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.023. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35842345; PMCID: PMC9398982.
 62. *Sun Z., Pan X., Tian A. et al.* Genetic variants in HFE are associated with non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals // *JHEP Rep.* 2023 Mar 27; 5 (7): 100744. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100744. PMID: 37235137; PMCID: PMC10206181.